



TITLE:

B cells with aberrant activation of Notch1 signaling promote Treg and Th2 cell-dominant T cell responses via IL-33( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Arima, Hiroshi

---

CITATION:

Arima, Hiroshi. B cells with aberrant activation of Notch1 signaling promote Treg and Th2 cell-dominant T cell responses via IL-33. 京都大学, 2019, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2019-01-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21451>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏 名	有馬 浩史
論文題目	B cells with aberrant activation of Notch1 signaling promote Treg and Th2 cell-dominant T cell responses via IL-33 (Notch1 シグナルが異常活性化した B 細胞は IL-33 を介して制御性 T 細胞および 2 型ヘルパー T 細胞優位の T 細胞免疫応答を促進する)		
(論文内容の要旨)			
<p>成熟 B 細胞性腫瘍では、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）を含む多くの病型で Notch シグナルの異常活性化が認められるが、その役割は不明である。本研究は、成熟 B 細胞における Notch シグナルの異常活性化の役割を明らかにするために行った。</p> <p>AICDA-Cre マウスへ、Cre 依存的に活性型 Notch1 をコンディショナルに発現するマウスを交配することで、成熟 B 細胞で AICDA 遺伝子が発現した後 Notch1 シグナルが恒常的に活性化するモデルマウスを作製し、解析を行った。</p> <p>このモデルマウスでは、B 細胞の分化・成熟に障害は認められなかったが、四肢や尾にマウスで自然発生し易い軟部肉腫の多発が認められた。細胞内サイトカイン染色により脾臓の T 細胞サブセットのプロファイルを調べたところ、モデルマウスでは制御性 T（Treg）細胞および 2 型ヘルパー T（Th2）細胞の増加とともに、1 型ヘルパー T（Th1）細胞の減少が認められた。CD8 陽性 T 細胞のインターフェロンγ産生能にも減弱が認められた。リアルタイム PCR によるヘルパー T 細胞の遺伝子発現解析では、Treg 細胞および Th2 細胞の分化をそれぞれ司る FOXP3 遺伝子および GATA3 遺伝子の発現には増加が認められ、Th1 細胞の分化を司る TBX21 遺伝子の発現には低下が認められた。</p> <p>次に、モデル抗原として Ovalbumin を発現するマウスメラノーマ細胞株をマウスへ接種したところ、モデルマウスでは腫瘍浸潤リンパ球における Ovalbumin 反応性 CD8 陽性 T 細胞の割合が低いことが示された。これらの結果から、成熟 B 細胞における Notch1 シグナルの異常活性化は、T 細胞による抗腫瘍免疫応答を減弱させることが示唆された。</p> <p>次に、マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行ったところ、Notch1 シグナル活性化 B 細胞では Treg 細胞および Th2 細胞の活性化因子である IL33 遺伝子の発現が増強することが示された。Notch リガンドを発現させたフィーダー細胞により野生型マウスの B 細胞を刺激したところ、Notch シグナル依存性に IL33 遺伝子の発現および IL-33 の細胞外分泌の増加が認められた。</p> <p>次に、Notch1 シグナル活性化 B 細胞をソートして野生型 T 細胞と共培養する実験を行ったところ、Notch1 シグナル活性化 B 細胞は T 細胞によるインターロイキン（IL）-10、IL-4、IL-13 などの Treg 細胞および Th2 細胞関連のサイトカイン産生を促進することが示された。これらの T 細胞によるサイトカイン産生量の増加は、抗体による IL-33 受容体のブロックングにより打ち消されることが示された。</p> <p>さらに、モデルマウスの IL33 遺伝子のノックアウトにより、IL-33 欠損下では B 細胞の Notch1 シグナルが活性化しても Treg 細胞および Th2 細胞は増加せず、また軟部肉腫の発生も増加しないことが示された。これらの結果から、</p>			

Notch1 シグナル活性化 B 細胞は、IL-33 を介して Treg 細胞および Th2 細胞優位の T 細胞免疫応答を促進することが示された。			
最後に、624 例の DLBCL の RNA シークエンスデータを用いて遺伝子発現プロファイルの解析を行ったところ、DLBCL における Notch シグナルの活性化は、 <i>IL33</i> 遺伝子の発現と相関するのみならず、Treg 細胞優位の腫瘍微小環境と関連が強いことが示された。これらの結果から、Notch シグナルの活性化および IL-33 の発現は、腫瘍細胞の免疫逃避を助けることで、B 細胞リンパ腫の進展に寄与することが示唆された。			
（論文審査の結果の要旨）			
成熟 B 細胞性腫瘍で認められる Notch シグナル異常活性化の役割を明らかにするため、成熟 B 細胞で Notch1 シグナルが活性化するモデルマウスを作製した。このモデルマウスの二次リンパ組織では、制御性 T（Treg）細胞と 2 型ヘルパー T 細胞が増加する一方で、1 型ヘルパー T 細胞の減少と CD8 陽性 T 細胞のインターフェロンγ産生能の低下が認められ、B16 マウスメラノーマモデルの解析により抗腫瘍免疫応答が減弱することが示された。遺伝子発現比較解析により Notch シグナル活性化 B 細胞では <i>IL33</i> 遺伝子の発現の増強が認められ、in vitro での B・T 細胞共培養実験およびモデルマウスの <i>IL33</i> 遺伝子付加的ノックアウトの結果から、モデルマウスで認められる T 細胞免疫応答の変化は Notch シグナル活性化 B 細胞が産生する IL-33 に起因すると考えられた。さらに遺伝子発現プロファイルの解析により、ヒトびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における Notch シグナルの活性化は、 <i>IL33</i> 遺伝子の発現と相関するのみならず、Treg 細胞優位の腫瘍微小環境と関連が強いことが示された。これらの結果から、B 細胞リンパ腫における Notch シグナルの活性化は、IL-33 を介して腫瘍の免疫逃避を助けることが示唆された。			
以上の研究は、成熟 B 細胞性腫瘍の免疫逃避機構に基づく新たな病態の解明に貢献し、新規治療標的の開発に寄与するところが多い。			
したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。			
なお、本学位授与申請者は、平成 3 0 年 1 1 月 2 7 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日：                      年            月            日 以降			